

Association of Clusterin Polymorphisms (-4453T<G, 5608T<C) with Coronary Heart Disease in Korean Population

Su Won Kim and Min Yoo*

Department of Biology, College of Natural Sciences, Keimyung University, Taegu 704-701, Korea

Received March 12, 2010 / Accepted March 20, 2010

Clusterin is an 80 kDa heterodimeric glycosylated protein which plays diverse biological roles in various tissues and organs. Clusterin is reported to be associated with the pathogenesis of coronary artery disease and atherosclerosis. Therefore, we investigated the genotype for the T<G polymorphism at position (-4453) and T<C polymorphism at position 5608 of the clusterin gene and compared the genotypes of patient and control groups. 100 patients (male 63, female 37), who had previously undergone coronary artery stents due to ischemic heart disease and 100 control subjects (male 36, female 64) participated in this study. There was a significant association between -4453 T<G polymorphism in the clusterin gene and coronary artery disease (CAD). However, there was no significant association between 5608T<C polymorphism in the clusterin gene and coronary artery disease (CAD). The present study shows that clusterin polymorphism may be associated with the pathogenesis of CAD. It is considered that further studies on the correlation between -4453 T<G polymorphism in the clusterin gene and CAD should be carried out in a larger Korean population for the development of diagnostic methods at a genetic level, such as DNA chip, in the future.

Key words : Clusterin gene, polymorphism, coronary artery disease, Korean

서 론

Apolipoprotein J 등으로도 불리우는 Clusterin은 다기능 단백질로 잘 알려져 있는데, 사람뿐만 아니라 동물의 여러 기관 및 조직에서 발견되며, 미세환경에 따라 조직 내에서도 다르게 발현되는 것이 특징이다[12,21,22,24]. 사람에게서 clusterin 단백질은 8번 염색체 p21-p12 부분에 존재하는 단독 유전자로부터 생성되며, 449개의 아미노산 잔기로 구성된 80 kDa의 분자량을 가진다[15,19]. 지금까지의 연구결과를 보면, clusterin은 체장의 형성 및 재생과정에도 관여를 하는 것으로 알려져 있으며[1,13,16], 인슐린 분비 베타세포(β -cell)로 분화를 유도하는 것으로 보고되어 있다[2,17,20]. 또한 최근 결과에 의하면 clusterin은 동맥경화 병변에서 발견되기도 하며, 이 유전자의 발현이 atherogenesis에 영향을 미치며[4], 혈관질환에도 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있다[9,10,18]. *In vitro* 실험에서 혈관의 smooth muscle cell에 의해 분비되고 발현되는 clusterin은 nodule의 형성 및 이주를 조절하는 것으로도 알려져 있다[7].

관상동맥질환은 산업화된 사회에서 서구인들뿐만 아니라 한국인에게서도 높은 사망률의 원인이며, 식습관과 같은 환경적인 요인 뿐만 아니라 유전적 요인들이 관여하는 대표적인 질병으로 동맥경화증을 주 원인으로 한다[6]. 최근 관상동맥질

환이 증가함에 따라 동맥경화증 원인 인자의 중재와 조기 진단에 대한 관심이 증가하면서 관련 유전자들에 대한 연구도 활발해지고 있으나[3,5,14,23]. 아직까지 이들 질환에 대한 유전자 다형성 연구는 지속적인 연구와 관심이 필요한 것이 사실이다. 특히 유전자 다형성의 경우에는 인종과 민족마다 서로 다르게 보고되어 있다. 이에 본 연구는 한국인에게서 clusterin 유전자 다형성의 발현과 관상동맥질환 여부와의 연관성을 조사한 것이다.

재료 및 방법

대상

본 연구는 관상동맥질환 환자군 100명, 대조군 100명을 대상으로 하였고, 전체적으로 남자는 99명, 여자는 101명이였다. 평균 연령은 관상동맥질환 환자군 63.3세, 대조군 63.8세였다. 관상동맥질환 환자군은 2006년 4월부터 2006년 8월까지 경북 대학병원과 계명대학교 동산의료원 내분비내과를 내원하였던 환자 100명으로 관상동맥질환의 과거력이 있거나 내원 후 관상동맥질환 진단을 받은 환자를 대상 환자군으로 정하였으며 남자 63명, 여자 37명이였다. 대조군은 60세 이상, 공복혈당 110 mg/dl 이하, 당화혈색소 5.8% 이하인 100명으로 고혈압, 협심증, 심근경색, 고지혈증, 뇌졸중, 갑상선, 골다공증, 관절염, 결핵, 간질환, 천식, 우울증, 파킨슨병, 전립선 비대증, 암 등의 질병이 없는 사람으로 정하였으며, 남자 36명, 여자 64명이였다. 대상자에게 시행된 모든 검사들은 임상시험 심사위원

*Corresponding author

Tel : +82-53-580-5537, Fax : +82-53-580-5537

E-mail : ymin@kmu.ac.kr

회(Institutional Review Board, IRB)의 기준에 맞게 환자들의 자발적인 서면 동의 하에 이루어졌다.

설문조사 및 신체계측

한국인 만성병 역학조사 및 유전체 연구사업의 설문지를 참고한 설문지를 이용하여 자기기입식 방법으로 사회 인구학적 특성, 현재의 병력, 과거력, 흡연력, 음주력 등을 작성하였다. 대상자는 검사 전날 밤부터 최소한 10시간 이상 금식한 공복 상태에서 가벼운 의복을 착용하게 하였고 신장과 체중을 자동신장체중계를 이용하여 동시에 측정하였다. 체질량지수(body mass index, BMI = kg/m²)는 측정된 기본 신체 계측기로부터 산출하였다.

임상검사

혈액 검사는 전날 밤부터 최소한 10시간 이상 금식한 공복 상태에서 채혈한 후, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 중성지방, 공복 혈장 포도당, 당화혈색소 등을 측정하였다. 당화혈색소, 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤, 중성지방은 Histachi Modular D2400 기계(Roche, Tokyo, Japan)를 이용, 측정하였으며, 공복혈당은 Modular Analytics SWA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였다.

채혈 및 DNA 분리

채혈된 혈액은 EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) 처리된 시험관에 넣어 냉장 보관하였다가 실험실로 운반하여 DNA를 분리하였다. DNA 분리는 Genomic DNA isolation kit (Gentra)를 이용하였다. 혈액 2 ml 당 6 ml의 RBC lysis solution을 넣은 후 5분간 잘 흔들어 주었고, 4°C에서 3,500 rpm의 속도로 5분간 원심분리한 후, 상등액과 분리하였다. Vortex mixer로 세포 덩어리를 잘 풀어준 후 2 ml의 Cell lysis solution을 넣고 10초간 vortex mixer로 다시 잘 섞어준 후 실온에서 10분 이상 방치하였다. Protein precipitation 용액 0.7 ml를 넣고 충분히 vortex한 후 4°C에서 3,500 rpm으로 10분간 원심분리하여 단백질을 포함한 모든 불순물을 가라앉혔다. 상등액을 담은 tube에 2 ml의 100% isopropyl alcohol에 옮겨 DNA가 보일 때까지 섞었다. 2,500 rpm으로 5분 동안 원심분리한 후 상등액은 버리고, 가라앉은 부분을 70% ethanol로 탈수시켰다. 150 µl DNA 수용액을 넣어 65°C에서 2~3시간 방치한 후 -20°C에서 보관한 후 필요할 때마다 꺼내어 사용하였다.

유전자 분석 및 유전자 다형성 검사

유전자 분석을 위해서 Applied Biosystems 7300 Real Time PCR (Applied Biosystems)을 사용하였다. PCR 반응 조건은 pre-denaturation 반응을 95°C에서 10분, denaturation 반응을

95°C에서 30초, annealing 반응을 56°C에서 30초, extension 반응을 72°C에서 30초로 설정하여 35 cycle 반복하여 DNA를 증폭시킨 후 마지막으로 extension 반응을 72°C에서 10분간 유지하였다.

통계학적 분석

통계분석을 위해 SPSS version 15.0 프로그램을 사용하여, 대조군과 관상동맥질환 환자군 사이의 대립형질(allele)의 빈도와 유전자형(genotype) 빈도의 차이를 알아보았다. 변수는 평균 ± 표준편차로 나타내었고 각각의 단일 염기 다형성이 Hardy-Weinberg 평형을 따르는지 알아보았다. 로지스틱 회귀분석을 이용하여 Odds Ratio (OR)과 신뢰구간(95% Confidence Interval: CI)를 구하였고, 연령, 성별, 허리둘레 등의 교란변수들을 보정하였다. 통계적 유의수준은 p<0.005로 하였다.

결과 및 고찰

대상자의 일반적 특성 및 건강행태

본 연구에 참여한 관상동맥질환이 없는 관상동맥질환 환자군 100명과 대조군 100명의 임상적 특징은 Table 1에 나타내었다. 관상동맥질환 환자군 대상자와 대조군의 평균연령은 각각 63.3과 63.8세로 대조군에서 유의하게 높게 나타났으며 남녀 비는 관상동맥질환 환자군에서는 남성이, 대조군에서 여성이 유의하게 많았다. 대조군의 경우에는 전체 콜레스테롤 수치와

Table 1. Clinical data of patients and controls

Variables	Control (n=100)	Case (n=100)	P
Age (yr)	63.83±2.79	63.34±10.69	0.658
Sex			
Male	36	63	
Female	64	37	
BMI ^a (kg/m ²)	23.51±2.89	23.78±4.75	0.633
Total cholesterol (mmol/l)	192.21±32.88	179.48±39.75	0.014
HDL-cholesterol ^b (mmol/l)	46.76±11.37	42.80±8.57	0.006
LDL-cholesterol ^c (mmol/l)	123.52±29.27	117.31±36.13	0.184
Triglyceride (mmol/l)	109.66±48.07	137.78±64.95	0.001
Diabetes (%)	1.5	35.4	0.000
Hypertension (%)	22	48	0.043
FBS (mmol/l)	89.09±5.89	125.08±50.36	<0.001
Smoking (%)	20	54.5	0.000
HbA1C	5.31±0.31	6.78±1.70	<0.001
hsCRP ^d	1.55±3.13	0.75±1.72	0.027

Data are shown as means±the standard deviation.

^aBody mass index.

^bHigh density lipoprotein cholesterol.

^cLow density lipoprotein cholesterol.

^dHigh-sensitivity C-reactive protein.

저밀도 콜레스테롤 수치가 높게 나왔으나, 환자군과의 유의한 차이는 없었으며 오히려 고밀도 콜레스테롤 수치가 환자군에 비해 의미 있게 높았기 때문에 전체 콜레스테롤의 수치가 높다고 하여도 관상동맥질환이 없는 대조군으로서는 문제가 없다고 사료된다. 고밀도 콜레스테롤 수치가 흡연상태는 관상동맥질환 환자군이 대조군에 비해 유의하게 많았으나, BMI, 중성지방은 관상동맥질환 환자군에서 의미 있게 높았다.

Clusterin 유전자 다형성과 coronary heart disease의 연관성

전체 대상군에서 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium을 따랐다. Clusterin -4453T<G의 유전자형(genotype)은 대조군 100명에서 TT 동형접합체 99%, TG 이형접합체 1%였으나, GG 동형접합체는 나타나지 않았다. 관상동맥질환 환자군 100명에서 TT 동형접합체 85%, TG 이형접합체 9%, GG 동형접합체 6%였다. 대조군과 제2형 당뇨병 환자군 사이에서 유전자형의 분포는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$) (Table 2). 성별을 보정한 상태에서 clusterin -4453 T>G의 유전자형(genotype)은 남자의 경우, 대조군 36명에서 TT 동형접합체 100%였으며, TG 이형접합체와 GG 동형접합체는 나타나지 않았으며, 관상동맥질환 환자군 63명에서 TT 동형접합체 85.7%, TG 이형접합체 7.9%, GG 동형접합체 6.3%이었다. 여자의 경우는 대조군 64명에서 TT 동형접합체 98.4%, TG 이형접합체 1.6%이었으며, GG 동형접합체는 나타나지 않았다. 관상동맥질환 환자군 37명에서 TT 동형접합체 83.8%, TG 이형접합체 10.8%, GG 동형접합체는 5.4%이었다(Table 3). Clusterin 5608 T>C의 유전자형(genotype)은 대조군 100명에서 TT 동형접합체 97%, TC 이형접합체 3%이었으며 CC 동형접합체는

나타나지 않았다. 관상동맥질환 환자군 100명에서는 TT 동형접합체 91%, TC 이형접합체 5%, CC 동형접합체 4%였으며, 대조군과 관상동맥질환 환자군 사이에서 각각의 유전자형의 분포는 유의한 차이를 보이지 않았다($p < 0.096$) (Table 2). 성별을 보정한 상태에서 clusterin 5608 T>C의 유전자형(genotype)은 남자의 경우, 대조군 36명에서 TT 동형접합체 97.2%, TC 이형접합체 2.8%, CC 동형접합체는 한 명도 없었으며, 관상동맥질환 환자군 63명에서 TT 동형접합체 95.2%, TC 이형접합체 3.2%, CC 동형접합체 1.6%였다. 또한 여자의 경우 대조군 64명에서 TT 동형접합체 96.9%, TC 이형접합체 3.1%였고, CC 동형접합체는 한 명도 없었으며, 관상동맥질환 환자군 37명에서 TT 동형접합체 83.8%, TC 이형접합체 8.1%, CC 동형접합체 8.1%였다. 남녀간의 대조군과 관상동맥질환 환자군 사이에서는 남자군($p = 0.059, 0.744$)에 비해 여자군($p = 0.018, 0.033$)에서 좀 더 의미 있는 차이를 보였다 (Table 3). 대조군과 관상동맥질환 환자군 각각에서 유전자형에 따른 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, 체질량지수, 허리둘레, 허리엉덩이둘레비 등의 유의한 차이는 없었다.

본 실험의 결과 clusterin의 유전자다형성 중 -4453T<G의 경우에는 한국인에서 관상동맥질환과 유의성을 가졌음을 알 수 있었으나, 5608T<C 유전자다형성의 경우에는 유의적인 연관성이 거의 없는 것으로 확인되었다. 일본인에게서는 6316 delT가 4183 A>G 다형성보다 동맥경화와 상관관계가 크다고 보고되었으나, 본 연구결과를 분석해보면 -4453 G>T, 5608 C>T는 상관관계가 없었으며, 4183 A>G 다형성만 상관관계를 가지는 것으로 나타났다. 이렇듯 한국인과 일본인의 clusterin 유전자 다형성이 차이를 보이는 원인은 정확하게 지적할 수는 없으나, 인종에 따라 서로 다른 유전적 그리고 환경적인 요인의 차이에 의해 다형성이 미치는 영향력에 차이가 있을 것으로 생각된다. 그러나 이 연구결과의 임상적인 의의를 확인하기 위하여서는 향후 대상 환자 수와 대조군을 더욱 늘리고 다양한 clusterin 유전자 다형성을 후보로 하여 추가적인 연구를 할 필요가 있을 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 교육과학기술부와 한국산업기술재단의 지역혁

Table 2. Genotype frequencies of clusterin gene (-4453T<G, 5608T<C)

Loci	Genotype	Control (n=100)	Case (n=100)	P
-4453	TT	99	85	0.001
	TG	1	9	
	GG	0	6	
5608	TT	97	91	0.096
	TC	3	5	
	CC	0	4	

Table 3. Comparison of male and females for genotype frequencies of clusterin gene (-4453T<G, 5608T<C)

Loci	Genotype	Male			Female		
		Control (%)	Case (%)	P	Control (%)	Case (%)	P
-4453	TT	100	85.7	0.059	98.4	83.8	0.018
	TG	0	7.9		1.6	10.8	
	GG	0	6.3		0	5.4	
5608	TT	97.2	95.2	0.744	96.9	83.8	0.033
	TC	2.8	3.2		3.1	8.1	
	CC	0	1.6		0	8.1	

신인력양성사업으로 수행된 연구결과임.

References

- Calvo, E. L., G. Bernatchez, G. Pelletier, J. L. Iovanna, and J. Morisset. 1997. Downregulation of IGF-I mRNA expression during postnatal pancreatic development and overexpression after subtotal pancreatectomy and acute pancreatitis in the rat pancreas. *J. Mol. Endocrinol.* **18**, 233-242.
- French, L. E., A. Chonn, and D. Ducrest. 1993. Murine clusterin: molecular cloning and mRNA localization of a gene associated with epithelial differentiation processes during embryogenesis. *J. Cell Biol.* **122**, 1119-1123.
- Hotta, K., T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto, H. Iwahashi, H. Kuriyama, N. Ouchi, K. Maeda, M. Nishida, S. Kihara, N. Sakai, T. Nakajima, K. Hasegawa, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, Y. Nakamura, S. Yamashita, T. Hanafusa, and Y. Matsuzawa. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1595-1599.
- Ishikawa, Y., Y. Akasaka, T. Ishii, K. Komiyama, S. Masuda, N. Asuwa, N. H. Choi-Miura, and M. Tomita. 1998. Distribution and synthesis of apolipoprotein J in the atherosclerotic aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **18**, 665-672.
- Kersten, S., B. Desvergne, and W. Wahli. 2000. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* **405**, 421-442.
- Libby, P. and P. Theroux. 2005. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* **111**, 3481-3488.
- Millis, A. J., M. Luciani, H. M. McCue, M. E. Rosenberg, and C. L. Moulson. 2001. Clusterin regulates vascular smooth muscle cell nodule formation and migration. *J. Cell Physiol.* **186**, 210-219.
- Miwa, Y., S. Takiuchi, K. Kamide, M. Yoshii, T. Horio, C. Tanaka, M. Banno, T. Miyata, T. Sasaguri, and Y. Kawano. 2005. Insertion/deletion polymorphism in clusterin gene influences serum lipid levels and carotid intima-media thickness in hypertensive Japanese females. *BBRC.* **331**, 1587-1593.
- Miyata, M., S. Biro, H. Kaieda, H. Eto, K. Orihara, T. Kihara, H. Obata, N. Matsushita, T. Matsuyama, and C. Tei. 2001. Apolipoprotein J/clusterin is induced in vascular smooth muscle cells after vascular injury. *Circulation* **104**, 1407-1412.
- Moulson, C. L. and A. J. Millis. 1999. Clusterin (Apo J) regulates vascular smooth muscle cell differentiation *in vitro*. *J. Cell Physiol.* **180**, 355-364.
- Nestlerode, C. S., C. H. Bunker, D. K. Sanghera, C. E. Aston, F. A. Ukoli, and M. I. Kamboh. 1999. Apolipoprotein J polymorphisms and serum HDL cholesterol levels in African blacks. *Hum. Biol.* **71**, 197-218.
- Ouchi, N., S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, K. Hotta, M. Nishida, M. T. M. Takahashi, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi, and Y. Matsuzawa. 1999. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* **100**, 2473-2476.
- Park, I. S. and M. Bendayan. 1992. Characterization of the endocrine cells in the pancreatic-bile duct system of the rat. *Anat. Rec.* **232**, 247-256.
- Peng, D. Q., S. P. Zhao, S. Nie, and J. Li. 2003. Gene-Gene interaction of PPAR α and ApoE affects coronary heart disease risk. *Int. J. Cardiol.* **92**, 257-263.
- Purrello, M., S. Bettuzzi, C. Di Pietro, E. Mirabile, M. Di Blasi, R. Rimini, K. H. Grzeschik, C. Ingletti, A. Corti, and G. Sichel. 1991. The gene for SP-40,40, human homolog of rat sulfated glycoprotein 2, rat clusterin, and rat testosterone-repressed prostate message 2, maps to chromosome 8. *Genomics* **10**, 151-156.
- Scaglia, L., F. E. Smith, and S. Bonner-Weir. 1995. Apoptosis contributes to the involution of beta cell mass in the post partum rat pancreas. *Endocrinology* **136**, 5461-5468.
- Schedin, P., T. Mitrenga, and M. Kaeck. 2000. Estrous cycle regulation of mammary epithelial cell proliferation, differentiation, and death in the Sprague-Dawley rat: a model for investigating the role of estrous cycling in mammary carcinogenesis. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **5**, 211-225.
- Sivamurthy, N., D. H. Stone, F. W. Logerfo, and W. C. Quist. 2001. Apolipoprotein J inhibits the migration, adhesion, and proliferation of vascular smooth muscle cells. *J. Vasc. Surg.* **34**, 716-723.
- Slawin, K., I. S. Sawczuk, and C. A. Olsson. 1990. Chromosomal assignment of the human homologue encoding SGP-2. *Buttvan Biochem. Biophys. Res. Commun.* **15**, 160-164.
- Suh, E., Z. Wang, G. P. Swain, M. Tenniswood, and P. G. Traber. 2001. Clusterin gene transcription is activated by caudal-related homeobox genes in intestinal epithelium. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* **280**, 149-156.
- Tobe, T., S. Minoshima, S. Yamase, N. H. Choi, M. Tomita, and N. Shimizu. 1991. Assignment of a human serum glycoprotein SP-40,40 gene (CLI) to chromosome 8. *Cytogenet. Cell Genet.* **57**, 193-195.
- Vamec, J. and N. Latruffe. 1999. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* **354**, 141-148.
- Wilson, P. W., R. H. Myers, M. G. Larson, M. Ordovas, P. A. Wolf, and E. J. Schaefer. 1994. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *JAMA* **272**, 1666-1671.
- Wong, P., D. Taillefer, J. Lakins, J. Pineault, G. Chader, and M. Tenniswood. 1994. Molecular characterization of human TRPM-2/clusterin, a gene associated with sperm maturation, apoptosis and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.* **221**, 917-925.

초록 : 한국인에서의 Clusterin의 유전자다형성(-4453T<G, 5608T<C)과 관상동맥질환과의 연관성

김수원 · 유민*

(계명대학교 자연과학대학 생물학과)

Clusterin은 Apolipoprotein J 등으로도 불리우기도 하는데 이 유전자의 발현이 동맥경화의 진행에 영향을 미치며[4], 관상동맥질환과 같은 혈관질환에도 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있다[9,10,18] 최근 연구결과에 따르면, clusterin 유전자 다형성 중 10580 C>A, 10613 A>G이 아프리카인에게서 HDL-C의 serum level에 영향을 미치며, 이들 변이가 African-American에게서 Caucasian보다는 드물게 나타나지만, Hispanic에게서는 빈번하게 일어나는 것으로 보고되어 있다[11]. 또 다른 연구에서는 11개의 유전자 다형성을 조사한 결과 -4453G >T, 4183 A>G, 5608 C>T 는 상관관계가 없는 것으로 나타났으나, 6316 delT 유전자 다형성은 상관관계가 있는 것으로 보고되었다[8]. 본 연구에서는 관상동맥질환 환자군과 대조군을 각각 100명으로 하여 한국인에서 clusterin 유전자 다형성을 조사하였고, 특히 -4453 T>G에서 유의한 차이를 보였다. 이는 이전의 연구결과[8]와는 다소 차이가 있는데, Miwa 등의 결과에 따르면 일본인에게서는 6316 delT가 4183 A>G 다형성보다 동맥경화와 상관관계가 크다고 보고되었으나, 본 연구결과를 분석해보면 5608 C>T 는 상관관계가 없었으며, -4453 T>G 다형성만 상관관계를 가지는 것으로 나타났다. 이러한 차이를 보이는 원인은 정확하게 지적할 수는 없으나, 다형성이 미치는 영향력이 서로 다른 유전적 그리고 환경적인 요인의 차이에 의해서 일어나는 것으로 추정된다. 따라서 본 연구결과의 의의를 확인하기 위하여서는 대상 환자 수와 대조군을 늘리고 clusterin 유전자의 여러 다형성에 대한 추가적인 연구를 할 필요가 있을 것으로 판단된다.